

ZUM STOFFWECHSEL VON 7α - 3 H-DHEA
UND 7α - 3 H-DHEA-STD IN PLASMA UND ERYTHROZYTEN
BEI VERSCHIEDENEN PSORIATIKERFAMILIEN

PETER SCHWARZ

1975

Das Institut für Geschichte der Naturwissenschaften

an der Universität zu Köln

Das Institut für Geschichte der Naturwissenschaften

an der Universität zu Köln

an der Universität zu Köln

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Das Institut für Geschichte der Naturwissenschaften

an der Universität zu Köln

an der Universität zu Köln

an der Universität zu Köln

an der Universität zu Köln

an der Universität zu Köln

an der Universität zu Köln

Aus der Universitäts - Frauenklinik Mainz
Abteilung für Experimentelle Endokrinologie

Zum Stoffwechsel von 7α - ^3H -DHEA und
 7α - ^3H -DHEA-STD in Plasma und Erythrozyten
bei verschiedenen Psoriatikerfamilien.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Peter Schwarz
aus Grünstadt

Mainz 1974

Dekan: Professor Dr. H. Langendorf

Referent: Professor Dr. G.W. Oertel

Korreferent: Professor Dr. V. Friedberg

Tag der mündlichen Prüfung: 9.4.1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLECHEN I · RUF 0 61 32 / 57 11



Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
a. Psoriasis vulgaris	1
b. Dehydroepiandrosteron-Stoffwechsel und biologische Bedeutung	3
II. Problemstellung	6
III. Material und Methodik	8
a. Verwendete Abkürzungen	8
b. Trivialnamen und chemische Be- zeichnungen der in dieser Arbeit vorkommenden Steroide	8
c. Radiochemikalien	8
d. Untersuchungsmaterial	9
e. Versuchsbedingungen	9
IV. Ergebnisse	12
a. Datenbeschreibung	12
b. Statistische Analyse der Untersuchungsergebnisse	21
V. Diskussion	26
VI. Zusammenfassung	29
VII. Literaturverzeichnis	31

I. Einleitung

a. Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis ($\gamma\psi\sigma\alpha$ = Krätze) ein zu den erythemato-squamösen Dermatosen zählendes Krankheitsbild - wegen ihres äußeren Erscheinungsbildes wird sie im deutschen Sprachgebrauch als Schuppenflechte bezeichnet - war erstmals im Altertum von HIPPOKRATES und CELSUS erwähnt worden. Gegen Ende des 18. Jahrhunderts wurde sie von ROBERT WILLAN genauer beschrieben und auf Grund zweier typischer Ausbreitungsformen in 2 Krankheitsbilder unterteilt. Die Vereinigung zu einer einheitlichen Krankheit erfolgte dann Mitte des 19. Jahrhunderts durch HEBRA unter der Bezeichnung Psoriasis vulgaris (25).

Unter den Hautkrankheiten zählt die Psoriasis in unseren Breiten mit einer Morbidität von 2 % neben den Ekzemen zu den häufigsten Erkrankungen. Die Erstmanifestation liegt bevorzugt im 2. und 3. Lebensjahrzehnt, kann aber auch in jeder anderen Altersstufe erfolgen. Geschlechtsunterschiede bestehen nicht. Wegen ihrer Häufigkeit gehört sie zu den genauest untersuchten dermatologischen Krankheitsbildern (17,40,41,47,85,89,104).

Bei der Psoriasis ist bisher nur das Wissen hinsichtlich ihrer Erbllichkeit ätiologisch gesichert (28,87,93). HEBRA (25) und KUZNITZKY (48) betrachteten nicht die Krankheit selbst, sondern deren Disposition dazu als vererbbar.

Andere, früher aufgestellte Hypothesen stellen nach heutiger Ansicht nur mehr oder minder wirksame exogene und endogene, den Ausbruch der Krankheit begünstigende Umwelteinflüsse dar (20,38,62,99).

Als Provokationsfaktoren, die die Psoriasis auslösen können, werden endogene Infektionskrankheiten, nervale und psychische Störungen, endokrine Einflüsse, Pharmaka, klimatische und geographische Bedingungen, sklerogene Diät, und exogen mechanische, chemische, thermische und aktinische Noxen genannt (20,33,43,99).

Vorangegangene Serienuntersuchungen unter Berücksichtigung der für die genetische Interpretation wichtigen Familien- und Zwillingsbefunde konnten den Erbgang bisher nicht völlig abklären (2,29,49,82,92,101).

Man nahm zunächst an, daß bei der Psoriasis ein multifaktorieller Vererbungsmodus besteht, z.B. unter dem Bild einer additiven Polygenie (d.h., daß erst von einer Mindestzahl mutierter Genpaare an ein phänotypischer Effekt zustande kommen kann), zu deren Ausbruch ein individuell variabler Schwellenbereich von einer gewissen Breite gehört, innerhalb welcher zufällige Faktoren die genetische Information realisieren (33,97).

Neuere Untersuchungen weisen indessen überwiegend auf das Vorliegen eines autosomal-dominanten Erbganges mit inkompletter Penetration hin (1,3,19,42,61,100). Höchstwahrscheinlich ist die Psoriasis jedoch genetisch heterogen, da mehr als ein mutiertes Allel für ihren Phänotyp verantwortlich gemacht werden muß. Die Möglichkeit anderer Erbgänge läßt sich daher nicht ausschließen. Da diese Genwirkung von zahlreichen Umweltdeterminanten modifiziert werden, ist eine Unterscheidung von Erb- und Umweltanteil erschwert. Eine Aussage über den Erbgang ist folglich durch genetische Untersuchungen allein nicht möglich und sollte deshalb im Zusammenhang mit dem biochemischen Stoffwechselvermögen gesehen werden (7,97,98).

Dabei sind vor allem molekularbiologische Veränderungen im Proteinaufbau, sowie an den Struktur-, Enzym-, Transport-, sowie Rezeptorproteinen zu erwarten.

So wurden im Bereich des Mucopolysaccharid- (9,81,90,103), Lipoid- (14,18,26), Nucleinsäure- (21,27,79,91), Kohlenhydrat- (13,23,24,77) und des Aminosäuren- bzw. Eiweißstoffwechsels (16,20,36) Entgleisungen in molekularbiologischer Sicht, sei es durch Veränderungen im Proteinaufbau, sei es durch Störungen im Enzymhaushalt, nachgewiesen.

In neuerer Zeit hat allerdings die Störung im Kohlenhydratstoffwechsel eine besondere Bedeutung erlangt. Diese Veränderungen lassen sich sowohl an der Haut (8,22, 78,80) als auch in den Erythrocyten (32,34,39,52) als Aktivierung des Pentosephosphat-Cyclus (PPC) erfassen.

b. Dehydroepiandrosteron-Stoffwechsel und biologische Bedeutung.

Im Vordergrund steht bei der Psoriasis eine Störung im Dehydroepiandrosteron-Stoffwechsel (54). Mengenmäßig stellt es das wichtigste Steroid dar. Es erreicht bei einer täglichen Produktionsrate von 10 - 40 mg im Plasma gesunder Männer und Frauen Werte bis zu 250 bzw. 150 ng/100 ml (4,50,68).

Das DHEA wird von der NNR sezerniert, besitzt lipophilen Charakter (5,66,70) und konnte als DHEA-Sulfatid identifiziert werden (4,63,65,67,71). Dieses soll die eigentliche biologische aktive Form des Steroids darstellen (45,73). Der Anteil des freien DHEA und des DHEA-Glucuronisids beläuft sich auf höchstens 1 bzw. 0,5 % (12,46).

Der Stoffwechsel der DHEA-Sulfokonjugate entspricht in qualitativer Hinsicht dem des freien Steroids oder des DHEA-Glucuronisids - d.h., es treten dieselben Stoffwechselprodukte auf - und erfolgt zum Teil ohne Spaltung des Konjugates (15,44,73). Zu seinen bedeutensten Metaboliten gehören neben anderen Ring A-gesättigten C₁₉-Steroiden die 17 - Ketosteroide, Androsteron und Ätiolcholanolon, sowie Androstendion und Testosteron, die als Vorstufen für die Biosynthese von Östrogenen und Androgenen zu werten sind (6,10,58,71,86,88,105).

In früheren Untersuchungen konnte bereits gezeigt werden, daß bei den Psoriatikern die intra- und extracelluläre Konzentration an DHEA erniedrigt ist (35,36,37,75). Die Ursache dieses DHEA-Mangels ist zunächst in der gegenüber gesunden Personen um etwa die Hälfte verminderten Penetration des DHEA's und seiner Sulfokonjugate durch die Erythrocytenmembran zu sehen. Gleichzeitig ergibt sich, daß die Penetrationsrate sowohl für die Erythrocyten der Psoriatiker als auch für die der Kontrollpersonen, bei gleichen Konzentrationen des DHEA's bzw. seiner Sulfokonjugate in der Inkubationslösung für DHEA-STD etwa doppelt so hoch liegt wie die für freies DHEA (31). Die verminderte Penetrationsrate ist vermutlich genetisch fixiert. Die Frage, ob es sich hierbei um Veränderungen der Erythrocytenmembran oder um das Fehlen bzw. verminderte Vorliegen eines Transport- oder Receptorproteins für dieses Steroid handelt, wurde bisher nicht geklärt.

Was nun den Stoffwechsel des DHEA's im Erythrocyten betrifft, so findet sich eine verstärkte intracelluläre Reduktion des DHEA zu ADIOL aufgrund einer erhöhten Aktivität der diese Reaktion katalysierenden 17 β -Hydroxysteroid - oxidereduktase (31,59,72). Diese bei der Psoriasis bestehende Aktivitätssteigerung der 17 β -Hydroxysteroid-oxidereduktase muß, da eine Cosubstrat-Aktivierung

durch NADPH ausgeschlossen werden konnte, auf einer qualitativen und oder quantitativen Veränderung des Enzymproteins beruhen und damit erbbedingt sein (60).

Die verminderte Penetration von DHEA sowie die vermehrte Reduktion des DHEA's zum ADIOL, bedingen eine vermehrte Aktivität der G-6-PDH, die ihrerseits wieder zu einer Steigerung des Pentosephosphat-Cyclus führt (51,53,54,55,56,57,64,74,75).

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Grundlage zur Ausprägung der Psoriasiskrankheit in 2 biochemisch nachweisbaren Basisstörungen besteht, die unter entsprechenden Bedingungen einen DHEA-Mangel auslösen.

1. Die erbbedingte Änderung der Penetration von DHEA durch die Erythrocytenmembran.
2. Die Verschiebung im endogenen Gleichgewicht
17 - Oxosteroide / 17 β - Hydroxysteroide durch die gesteigerte Aktivität der 17 β - Hydroxysteroid - oxidoreduktase.

II. Problemstellung

Bei Psoriatikern bestehen 2 biochemisch nachweisbare Basisstörungen.

1. Die erbbedingte Änderung der Penetration von DHEA durch die Erythrocytenmembran.
2. Die Verschiebung im endogenen Gleichgewicht 17 - Oxosteroide / 17 β - Hydroxysteroide durch die gesteigerte Aktivität der 17 β - Hydroxysteroid - oxidoreduktase.

In dieser Arbeit wurden mehrere Psoriatikerfamilien untersucht und in 3 Gruppen unterteilt.

- a) Die Gruppe der Psoriatiker: Personen mit manifester Hauterkrankung.
- b) Die Gruppe der potentiellen Psoriatiker: Personen, die von Psoriatikern abstammen, aber sowohl eigenanamnestisch wie klinisch frei von Hauterscheinungen waren.
- c) Die Gruppe der klinisch und anamnestisch erscheinungsfreien Personen (Eingeheiratete).

Dazu wurden folgende Fragen gestellt:

1. Lassen sich die oben genannten Störungen auch beim potentiellen Psoriatiker nachweisen?
 - a) Wie stark ist die Penetration markierter DHEA und DHEA - STD durch die Erythrocytenmembran, in vitro, bei potentiellen Psoriatikern eingeschränkt?
 - b) Welche Veränderungen finden sich im Metabolismus der Erythrocyten von pot. Psoriatikern nach Inkubation mit markierten DHEA und DHEA - STD?

2. Können die pot. Psoriatiker nach dem Grad der in Frage stehenden biochemischen Veränderungen von der Gruppe der manifesten Psoriatiker einerseits und derjenigen gesunder "Normalpersonen" andererseits unterschieden werden?

III. Material und Methodik

a. Verwendete Abkürzungen

ADIOL	Androstendiol
C ₁₉	Aus 19 C-Atomen bestehendes Kohlenstoffgerüst
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA - STD	Dehydroepiandrosteronsulfatid
DNPH	2,4 - Dinitrophenylhydrazin
Ery	Erythrocyten
Geschl	Geschlecht
G - 6 - PDH	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
17 β - Hydroxy	Hydroxylgruppe an C-17 in β -Stellung
17 - Keto	Ketogruppe an C-17
NADP [®]	Nicotinamid-adenin-dinucleotidphosphat
NADPH	reduzierte Form von NADP [®]
Psor. vulg.	Psoriasis vulgaris
PPC	Pentosephosphat-Cyclus

b. Trivialnamen und chemische Bezeichnungen der in der Arbeit vorkommenden Steroide.

Ätiocholanolon	3 α - Hydroxy - 5 β - androstan-17-on
Androsteron	3 α - Hydroxy - 5 α - androstan-17-on
Androstendiol	5 - Androsten - 3 β , 17 β -diol
Androstendion	4 - Androsten - 3,17-dion
DHEA	3 β -Hydroxy-5-androsten-17-on
Testosteron	17 β -Hydroxy-4-androsten-3-on

c. Radiochemikalien

Das 7 α -³H-Dehydroepiandrosteron lieferte die Firma NEW ENGLAND NUCLEAR CORPORATION Boston in Massachusetts, USA, während das 7 α -³H-Dehydroepiandrosteronsulfatid

aus 7α - ^3H -Dehydroepiandrosteronsulfat nach einer früheren Vorschrift (64) synthetisiert wurde.

Die spez. Aktivitäten betrugen

a. 1 836 000 Ipm/23,0 μg

b. 710 000 Ipm/54,9 μg

Alle übrigen Chemikalien stammten von der Firma Merck AG, Darmstadt.

d. Untersuchungsmaterial

Es wurden insgesamt 6 Psoriatikerfamilien untersucht: 31 Personen männlichen und weiblichen Geschlechts aller Altersstufen. Davon waren 7 Psoriatiker mit Psoriasis nummularis, geographica und guttata. 19 Personen (potentielle Ps.) stammten von Psoriatikern ab, waren aber sowohl eigenanamnestisch wie klinisch frei von Hauterscheinungen. Bei 5 Personen (Eingeheiratete) ließ sich weder anamnestisch noch klinisch eine Ps. nachweisen. Außerdem nahmen wir noch 6 weitere erscheinungsfreie Personen aus dem gleichen Untersuchungsgebiet zur Kontrolle in unsere Versuchsreihe auf.

e. Versuchsbedingungen

Die Entnahme von 20 ml Blut erfolgte aus der vena cubiti und wurde zur Ungerinnbarmachung mit Liquemin versetzt. Mit einem kleinen Aliquot wurde die Erythrocytenzahl/mm³ mit einer Fuchs-Rosenthal-Kammer bestimmt. Je 6 ml dieser Blutproben wurden mit 23,0 μg 7α - ^3H -DHEA bzw. 54,9 μg 7α - ^3H -DHEA-STD in 0,04 ml Dioxan gelöst, versetzt, wobei die Endkonzentration jeweils einer 10^{-5}M -Lösung entsprach. Danach erfolgte eine 30-minütige Inkubation im Schüttelwasserbad von 37°C. Trennung von Plasma und Erys gelang durch Zentrifugieren bei 1500 g.

Die vom Plasma isolierten Erythrocyten wurden 3 mal mit 0,9 % Kochsalzlösung gewaschen und durch jeweils 10-minütiges Zentrifugieren bei 1 500 g sedimentiert. Anschließend folgte die einstündige Hämolyse der gewaschenen Erys in Eiswasser. Es schlossen sich Enteileiweißung des Hämolysates und des Plasmas mit 4 Vol. Aceton und 60-minütiger Inkubation bei 37°C an. Man filtrierte nun die flüssige Phase mittels Schwarzbandfilters vom ausgefällten Eiweiß ab und dampfte zur Trockene ein. Die nachfolgende Solvolyse der Steroide diente der Hydrolyse von Konjugaten. Sie erfolgte durch Zugabe von 20 ml Äthylacetat und 0,35 ml 1n H₂SO₄ zum Trockenrückstand und anschließende 24-stündige Inkubation der Lösung bei 37°C.

Die phenolischen Steroide wurden mit 20 ml 2n NaOH entfernt, die Äthylacetatlösung mit Wasser neutral gewaschen und zur Trockene gebracht.

Den Trockenrückstand versetzte man mit 1 ml Methanol. Nach Entnahme von 0,1 ml Lösung aus der Probe, wurde diese erneut eingedampft. Das entnommene Aliquot wurde eingedampft und in 20 ml 0,4 % Omnifluor in Toluol-Methanol (200:1/v) gelöst. Die Messung der ³H-Gesamtaktivität von Erys und Plasma erfolgte im Packard Tricarb-Spektrometer Mod. 3310. Der Trockenrückstand der restlichen 0,9 ml Lösung wurde mit 0,2 ml 0,2 % Dinitrophenylhydrazin in Äthylacetat bei 37°C zur völligen Trockene eingedampft. Danach inkubierte man die Proben mit 2 ml 0,03 % Trichloressigsäure in absolutem Benzol 30 min. bei 37°C und dampfte erneut zur Trockene ein (76,94,95,96).

Den in wenig Chloroform gelösten Trockenrückstand überführte man dann strichförmig auf eine 0,3 mm dicke Dünnschicht aus aktiviertem Kieselgel G, daneben eine sichtbare Menge entsprechender Standardverbindungen (DHEA-2,4-DNPH und ADIOL).

Im Fließmittel Chloroform - Dioxan (94:6, v/v) gelang die Auftrennung der Verbindungen. Die dem Standard entsprechenden Zonen von DHEA-2,4-DNPH und ADICL sowie die übrigen auf der Kieselgelplatte verteilten ^3H markierten Verbindungen, als "Restmetaboliten" bezeichnet, wurden mit Methylenchlorid-Methanol (9:1, v/v) eluiert und zur vollkommenen Trockene gebracht.

Die Messung der einzelnen Fraktionen wurden dann wie oben im Packard Tricarb-Spektrometer in 0,4 % Omnifluor vorgenommen.

IV. Ergebnisse

a. Datenbeschreibung

Tab. 1 zeigt die Penetration von 7α - ^3H -DHEA und 7α - ^3H -DHEA-STD durch die Erythrocytenmembran nach Bebrütung mit 7α - ^3H -DHEA und 7α - ^3H -DHEA-STD bei Psoriatikern (P), pot. Psoriatikern (PP) und er-scheinungsfreien Personen (O).

Die Angaben erfolgen jeweils in % der aus der In-kubationslösung in 10^9 Erythrocyten penetrierten Ge-samtaktivität. Die Menge von 10^9 Erythrocyten wird als einheitliche rechnerische Menge zugrunde gelegt, um die unterschiedliche Erythrocytenzahl/ mm^3 der Pro-banden berücksichtigen zu können.

In Tab. 2 ist das Verhältnis von DHEA / ADIOL in Plasma und Erythrocyten nach Inkubation mit markierten DHEA bei den 3 Kollektiven dargestellt.

Tab. 3 gibt das Verhältnis von DHEA / ADIOL in Plasma und Erythrocyten nach Bebrütung mit markierten DHEA-Sulfatid bei den 3 Kollektiven wieder.

Abb. 1a und 1b stellen die Penetration von 7α - ^3H -DHEA und 7α - ^3H -DHEA-STD durch die Erythrocytenmembran graphisch dar. Die einzelnen Werte sind in Gruppen zu-sammengefaßt, die Gruppe der Psoriatiker, der potentiellen Psoriatiker und die der erscheinungsfreien Personen.

Tabelle 1

Proband	Befund	$\% ^3\text{H}$ -Aktivität/ 10^9 Erys nach Bebrütung mit	
		7α - ^3H -DHEA	7α - ^3H -DHEA-STD
1 B.,Josef	P	0,336	0,582
2 B.,Gerhard	P	0,412	0,762
3 B.,Maria	P	0,298	0,465
4 B.,Karl	PP	0,386	0,830
5 B.,Günther	PP	0,570	1,022
6 B.,Rolf	PP	0,310	0,708
7 D/R.,Irma	PP	0,318	0,766
8 B.,Maria	o	0,726	1,203
9 D.,Ludwig	P	0,268	0,705
10 W/D.,Amalie	P	0,231	0,490
11 M.,Hedwig	PP	0,282	0,546
12 W/H.,Hilde	PP	0,412	0,880
13 W.,Hans	PP	0,356	0,658
14 W.,Bernadette	PP	0,334	0,748
15 W.,Klaus	PP	0,516	0,914
16 K.,Ingeborg	PP	0,357	0,639
17 K.,Gabriele	PP	0,310	0,708
18 K.,Jürgen	PP	0,488	1,023
19 K.,Else	P	0,374	0,666
20 K.,Wilfried	PP	0,437	0,786
21 K.,Thomas	PP	0,322	0,696
22 K.,Erwin	o	0,648	0,096
23 K.,Erdmute	o	0,483	0,982
24 L.,Adam	P	0,224	0,416
25 L.,Herbert	P	0,273	0,536
26 L.,Robert	PP	0,320	0,562
27 L/M.,Waltraud	PP	0,359	0,638
28 L.,Frieda	o	0,526	0,998
29 L.,Uwe	PP	0,528	1,040
30 L.,Rainer	PP	0,316	0,707
31 L.,Marianne	o	0,653	1,143
KP ₁	o	0,739	1,264
KP ₂	o	0,617	1,538
KP ₃	o	0,682	1,162
KP ₄	o	0,882	1,437
KP ₅	o	0,593	1,062
KP ₆	o	0,718	1,134

Tab. 1 Penetration von 7α - ^3H -DHEA und 7α - ^3H -DHEA-STD durch die Erythrocytenmembran nach Bebrütung mit 7α - ^3H -DHEA u. 7α - ^3H -DHEA-STD bei Psoriatikern (P), pot.Psoriatikern (PP) u. erscheinungsfreien Personen (o).

Die Tabelle ist nach Familienzugehörigkeit geordnet.
KP₁₋₆ sind erscheinungsfreie Personen aus dem gleichen Untersuchungsgebiet.

Tabelle 2

Proband	Befund	$7\alpha\text{-}^3\text{H-DHEA}$ / Plasma	$7\alpha\text{-}^3\text{H-ADIOL}$ in Erythrozyten
1 B.,Josef	P	6,06	5,34
2 B.,Gerhard	P	4,92	4,32
3 B./R.,Maria	P	4,78	4,10
4 B.,Karl	PP	7,05	6,20
5 B.,Günther	PP	8,72	7,62
6 B.,Rolf	PP	6,30	6,85
7 D./R.,Irma	PP	7,68	7,28
8 B.,Maria	o	8,57	
9 D.,Ludwig	P	5,13	4,72
10 W/D.,Amalie	P	4,42	4,06
11 M.,Hedwig	PP	6,91	5,96
12 W/H.,Hilde	PP	6,08	5,36
13 W.,Hans	PP	9,33	8,45
14 W.,Bernadette	PP	8,30	7,56
15 W.,Klaus	PP	5,95	5,24
16 K.,Ingeborg	PP	7,32	
17 K.,Gabriele	PP	9,76	8,32
18 K.,Jürgen	PP	4,95	4,34
19 K.,Else	P	5,52	4,72
20 K.,Wilfried	PP	8,04	7,13
21 K.,Thomas	PP	7,20	6,44
22 K.,Erwin	o	8,46	7,22
23 K.,Erdmute	o	7,29	6,52
24 L.,Adam	P	5,02	4,63
25 L.,Herbert	P	5,67	5,10
26 L.,Robert	PP	7,91	7,29
27 L/M.,Waltraud	PP	8,06	7,18
28 L.,Frieda	o	7,82	7,24
29 L.,Uwe	PP	5,56	4,80
30 L.,Rainer	PP	7,65	6,90
31 L.,Marianne	o	7,56	7,08
KP ₁	o		9,42
KP ₁	o		9,94
KP ₂	o		10,10
KP ₃	o		8,82
KP ₄	o		8,42
KP ₅	o		

Tab. 2 Verhältnis von DHEA/ADIOL in Plasma und Erythrozyten bei Psoriatikern (P), pot. Psoriatikern (PP) und erscheinungsfreien Personen (o) nach Inkubation mit $7\alpha\text{-}^3\text{H-DHEA}$.

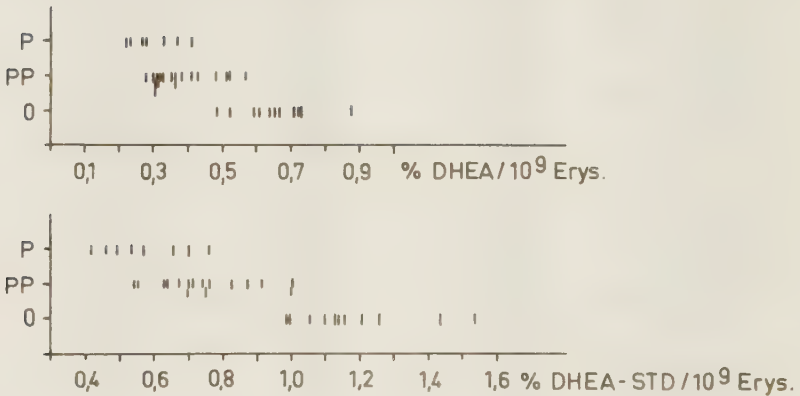
KP₁₋₅ sind erscheinungsfreie Personen aus dem gleichen Untersuchungsgebiet.
Die Tabelle ist nach Familienzugehörigkeit geordnet.

Tabelle 3

Proband	Befund	7α - 3 H-DHEA / Plasma	7α - 3 H-ADIOL in Erythrozyten
1 B.,Josef	P	1,70	1,37
2 B.,Gerhard	P	1,74	1,24
3 B/R.,Maria	P	2,09	2,02
4 B.,Karl	PP	4,91	4,66
5 B.,Günther	PP	7,82	5,74
6 B.,Rolf	PP	8,02	7,46
7 B/R.,Irma	PP	6,13	5,60
8 B.,Maria	o	7,93	7,46
9 D.,Ludwig	P	1,52	1,34
10 W/D.,Amalie	P	2,90	2,42
11 M.,Hedwig	PP	3,90	3,15
12 W/H.,Hilde	PP	6,25	5,92
13 W.,Hans	PP	6,66	6,25
14 W.,Bernadette	PP	6,61	5,82
15 W.,Klaus	PP	4,60	3,98
16 K.,Ingeborg	PP	3,27	
17 K.,Gabriele	PP	5,94	4,70
18 K.,Jürgen	PP	1,82	1,41
19 K.,Else	P	2,38	1,96
20 K.,Wilfried	PP	6,43	6,82
21 K.,Thomas	PP	4,54	3,90
22 K.,Erwin	o	6,92	6,70
23 K.,Erdmute	o	8,96	8,48
24 L.,Adam	P	1,73	1,29
25 L.,Herbert	P	2,10	1,78
26 L.,Robert	PP	6,30	6,74
27 L/M.,Waltraud	PP	3,71	3,14
28 L.,Frieda	o	7,42	6,87
29 L.,Uwe	PP	2,42	2,36
30 L.,Rainer	PP	5,82	4,68
31 L.,Marianne	o	6,42	6,04
KP ₁	o	8,79	8,11
KP ₂	o	8,17	9,97
KP ₃	o	8,44	9,52
KP ₄	o	7,78	9,30
KP ₅	o	8,32	9,28
KP ₆	o		8,56

Tab. 3 Verhältnis von DHEA/ADIOL in Plasma und Erythrozyten bei Psoriatikern (P), pot.Psoriatikern (PP) und erscheinungsfreien Personen nach Inkubation mit 7α - 3 H-DHEA-sulfatid. Die Tabelle ist nach Familienzugehörigkeit geordnet.

KP₁₋₆ sind erscheinungsfreie Personen aus dem gleichen Untersuchungsgebiet.



In Abb. 2a und 2b werden die Unterschiede zwischen den in den drei Probandengruppen gefundenen Verteilungen der nach Inkubation mit 7α - ^3H -DHEA gemessenen Werte für das Verhältnis DHEA / ADIOL in Plasma und Erythrocyten veranschaulicht.

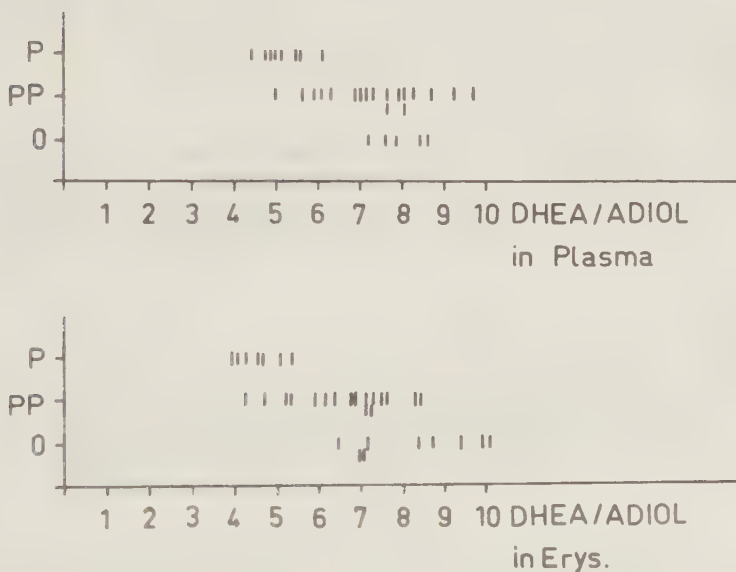


Abb. 2a und 2b: Verhältnis DHEA / ADIOL in Plasma und Erythrocyten nach Inkubation mit 7α - ^3H -DHEA bei Psoriatikern (P), pot. Psoriatikern (PP) und erscheinungsfreien Personen (o).

Abb. 3a und 3b stellt die in Tab. 3 aufgeführten Einzelwerte für das Verhältnis DHEA / ADIOL in Plasma und Erythrocyten nach Inkubation mit 7α - 3 H-DHEA-STD nach Probandengruppen zusammengefaßt graphisch dar.

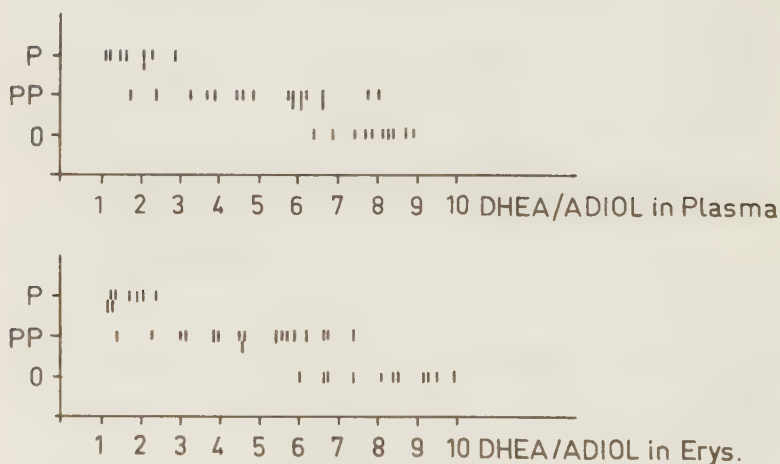


Abb. 3a und 3b: Verhältnis DHEA / ADIOL in Plasma und Erythrocyten nach Inkubation mit 7α - 3 H-DHEA-STD bei Psoriatikern (P), pot. Psoriatikern (PP) und erscheinungsfreien Personen (o).

Aus der Tabelle 4 sind die Mittelwerte der durch die Erythrocytenmembran penetrierten Gesamtaktivität nach Inkubation mit 7α - 3 H-DHEA-STD zu ersehen.

Tabelle 4

Substrat	Kollektiv	Mittelwert
DHEA	Psoriatiker	0,302
	pot.Psoriatiker	0,384
	erscheinungsfreie Personen	0,660
DHEA-STD	Psoriatiker	0,578
	pot.Psoriatiker	0,770
	erscheinungsfreie Personen	1,183

Tab. 4 Mittelwerte der durch die Erythrocytenmembran penetrierten Gesamtaktivität nach Bebrütung mit 7α - 3 H-DHEA und 7α - 3 H-DHEA-STD.

In Tab. 5 sind die arithmetischen Mittel für den Quotienten DHEA/ADIOL in Plasma und Erythrocyten nach Inkubation mit 7α - 3 H-DHEA und 7α - 3 H-DHEA-STD zusammengefaßt.

Tabelle 5

Substrat	Kollektiv	Mittelwert
DHEA/ADIOL in	Psoriatiker	5,190
Plasma nach Be-	pot.Psoriatiker	7,376
brütung mit	erscheinungsfreie Personen	7,940
7α - 3 H-DHEA		
DHEA/ADIOL in	Psoriatiker	4,623
Erys nach Be-	pot.Psoriatiker	6,642
brütung mit	erscheinungsfreie Personen	8,306
7α - 3 H-DHEA		
DHEA/ADIOL in	Psoriatiker	2,020
Plasma nach Be-	pot.Psoriatiker	5,286
brütung mit	erscheinungsfreie Personen	7,91
7α - 3 H-DHEA-STD		
DHEA/ADIOL in	Psoriatiker	1,685
Erys nach Be-	pot.Psoriatiker	4,843
brütung mit	erscheinungsfreie Personen	8,206
7α - 3 H-DHEA-STD		

Tab. 5 Mittelwerte des Quotienten DHEA/ADIOL in Plasma und Erythrocyten nach Inkubation mit 7α - 3 H-DHEA und 7α - 3 H-DHEA-STD.

b. Statistische Analyse der Untersuchungsergebnisse

Um zu überprüfen, ob die zwischen Psoriatikern, potentiellen Psoriatikern und erscheinungsfreien Personen bezüglich der betrachteten sechs biochemischen Parameter gefundenen Unterschiede größer sind als auf Grund "zufälliger", durch die Auswahl von Stichproben begrenzten Umfanges bedingter Gegebenheiten erwartet werden könnte, und das heißt als statistisch bedeutsam ("signifikant") angesehen werden dürfen, unterzogen wir unsere Laborwerte einem sog. KRUSKAL-WALLIS-Test. Diesem statistischen Verfahren (zu seiner Technik und mathematischen Formulierung vgl. unter vielen anderen BROWNLEE, 1965², Chapt. 7; SACHS, 1968, S. 302-306), das eine sogenannt verteilungsfreie Entsprechung zur einfach klassifizierten Varianzanalyse darstellt, liegen, bezogen auf den Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit, folgende Definitionen und Voraussetzungen zugrunde:

1. Für jedes der sechs in die vorliegende Untersuchung einbezogenen biochemischen Merkmale gilt, daß alle ermittelten Werte Realisationen von paarweise unabhängigen Zufallsvariablen darstellen, deren Wahrscheinlichkeitsverteilungen absolutstetig und von zwar unbekannter, aber durchweg identischer Form sind. Dabei sind die Verteilungen derjenigen Zufallsvariablen, welche den Meßwerten aus ein und derselben der drei untersuchten Personengruppen zuzuordnen sind, untereinander vollständig identisch. Die für das jeweils betrachtete biochemische Merkmal bei Psoriatikern, pot. Psoriatikern und erscheinungsfreien vorliegenden Verteilungsfunktionen werden als F_1 , F_2 und F_3 bezeichnet.

2. Das üblicherweise als KRUSKAL-WALLIS-Test bezeichnete statistische Prüfverfahren ermöglicht eine auf der Zuordnung sog. Irrtumswahrscheinlichkeiten basierende Entscheidung darüber, ob der Annahme, daß die den Personengruppen P, PP und O zuzuordnenden Verteilungen des K - ten biochemischen Merkmals ($K = 1, 2, 3, 4, 5, 6$) untereinander identisch sind, vor der Aussage der Vorzug zu geben sei, daß sich in mindestens einer der drei Vergleichsgruppen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines bestimmten Beobachtungswertes von der in den übrigen Gruppen geltender Wahrscheinlichkeit desselben Ereignisses unterscheidet.
3. Ein Kriterium dafür, wie weit die Beobachtungswerte aus einer vorgegebenen Stichprobe mit der oft auch als "Nullhypothese" ("Ho") bezeichneten Identitätsannahme $F_1 = F_2 = F_3$ verträglich sind, liefert die Prüfgröße

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^c n_i \left(\bar{R}_i - \frac{N+1}{2} \right)^2$$

worin die einzelnen Symbole wie folgt definiert sind:

N = Gesamtzahl der zum Zwecke der vorliegenden Untersuchung beobachteten Individuen

c = Anzahl der hinsichtlich der K - ten Laborparameters $K = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ zu vergleichenden Gruppen (im Rahmen der vorliegenden Untersuchung hat c für jedes der berücksichtigten Merkmale den Wert 3)

n_i = Umfang der des i - ten Personengruppe ($i = 1, 2, 3$) entnommenen Stichprobe, so daß $\sum_{i=1} n_i = N$

$\overline{R}_i$ = mittlerer Rang der n_i Beobachtungen der i - ten
Sample innerhalb der N Beobachtungswerte der
Gesamtstichprobe

4. Je größer der Wert der Teststatistik H ist, als umso besser gesichert hat die Behauptung zu gelten, daß die Nullhypothese unzutreffend und die Annahme der Identität aller zu vergleichenden gruppenspezifischen Verteilungen zurückzuweisen ist. Die Wahrscheinlichkeit, daß die Nullhypothese fälschlicherweise abgelehnt wird, bestimmt sich dabei nach der sog. Fehlerwahrscheinlichkeit I. Art, welche angibt, wie wahrscheinlich es ist, daß bei Zutreffen von H_0 innerhalb einer (Gesamt-) Stichprobe der gegebenen Größe N eine Meßwertverteilung nach Art der tatsächlich beobachteten auftritt. Da die Prüfgröße H unter der Annahme der Gültigkeit der Nullhypothese als Grenzverteilung eine (zentrale) χ^2 -Verteilung mit $(c - 1)$ Freiheitsgraden besitzt, läßt sich ein - hinreichend guter - Näherungswert für die Höhe dieser Irrtumswahrscheinlichkeit unmittelbar aus einer entsprechenden Tabelle ablesen (vgl. z.B. Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage, S. 36 ff.).

Die Ergebnisse der nach dem skizzierten Modell durchgeführten Berechnungen sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Danach läßt sich aus dem von uns zusammengetragenen Datenmaterial für alle sechs zum Zwecke dieser Untersuchung herangezogenen Laborparameter bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,01 (1 %) die Feststellung belegen, daß die Verteilungen, denen diese Beobachtungsgrößen in den zu vergleichenden Gruppen folgen, mindestens teilweise voneinander unterschieden

sind. In stark vereinfachter Formulierung kann gesagt werden, daß die statistische Analyse unserer Beobachtungsdaten ergeben hat, daß zwischen Psoriatikern, potentiellen Psoriatikern und erscheinungsfreien Personen bezüglich sämtlicher berücksichtigter biochemischen Merkmale signifikante Unterschiede gefunden wurden.

Tab. 6: Zusammenstellung der Ergebnisse des KRUSKAL-WALLIS-Signifikanztests für alle untersuchten biochemischen Parameter

Parameter	Wert der Test- Statistik H	Nächstgelegenes Quantil der tabellierten $\chi^2(0,2)$ Verteilung	Irrtums- wahrschein- lichkeit
Penetration 7 α - ³ H-DHEA	19,238	13,816	0,001
Penetration 7 α - ³ H-DHEA- Sulfatid	24,709	13,816	0,001
Verhältnis DHEA/ADIOL im Plasma nach Inkubation mit 7 α - ³ H-DHEA	15,052	13,816	0,001
Verhältnis DHEA/ADIOL in Erys nach Ink. mit DHEA-STD	19,185	13,816	0,001
DHEA/ADIOL im Plasma nach Ink. mit DHEA	25,498	13,816	0,001
DHEA/ADIOL in Erys nach Ink. mit DHEA-STD	26,778	13,816	0,001

V. Diskussion

Tab. 4 zeigt zunächst als besonders herauszustellenden Befund eine im Mittel etwa um die Hälfte reduzierte ^3H -Aktivität in den Erythrocyten von Psoriatikern gegenüber Personen ohne familiäre Vorbelastung. Dies trifft sowohl für die Bebrütung mit 7α - ^3H -DHEA als auch für die Bebrütung mit 7α - ^3H -DHEA-STD zu.

Dabei ist die Penetration des markierten DHEA-STD durch Erythrocytenmembran mit mittleren Werten von 1,183 % / 10^9 Erys bei den erscheinungsfreien Personen und 0,578 % / 10^9 Erys bei den Psoriatikern nahezu doppelt so hoch wie die Penetration des markierten DHEA's mit 0,660 %/ 10^9 Erys bei den erscheinungsfreien Personen und 0,302 %/ 10^9 Erys bei den Psoriatikern.

Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit vorangegangenen Untersuchungen (31).

Der Vergleich der Mittelwerte der potentiellen Psoriatiker mit den obengenannten Kollektiven (Tab.4) veranschaulicht, daß diese in der Analyse eine Mittelstellung einnehmen. Die durchschnittliche Penetrationsrate liegt hier mit 0,384 %/ 10^9 Erys nach Bebrütung mit 7α - ^3H -DHEA und 0,770 %/ 10^9 Erys nach Bebrütung mit 7α - ^3H -DHEA-STD zwischen den Mittelwerten der Psoriatiker und erscheinungsfreien Personen.

Obwohl über die Ursache der verminderten Penetration des DHEA durch die Erythrocytenmembran noch weitgehend Unklarheit herrscht, kommt für diese Störung entweder ein fehlerhafter Transportmechanismus am Receptorprotein oder ein genetisch fixierter Defekt der Zellmembran in Frage. Die verminderte Penetration von DHEA bedingt zwangsläufig einen verminderten DHEA-Gehalt im Erythrocyten und als Folge

davon eine Aktivitätssteigerung der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase und damit des PPC, die ihrerseits wiederum zu einer Beschleunigung zahlreicher Folgereaktionen, vor allem im Bereich der Nucleinsäuresynthese führt. Dies wiederum findet klinisch-symptomatologisch in der polytop zu beobachtenden Proliferationstendenz seinen Ausdruck (79,81). Abb. 2 und 3 veranschaulichen die Verschiebung des Verhältnisses DHEA/ADIOL in Plasma und Erythrocyten von Psoriatikern, potentiellen Psoriatikern und ercheinungsfreien Personen nach Bebrütung mit 7α - 3 H-DHEA und 7α - 3 H-DHEA-STD. Nach Bebrütung mit markierten DHEA erweist sich der DHEA/ADIOL-Quotient bei Psoriatikern im Plasma mit einem Mittelwert von 5,190 als ca. doppelt so hoch wie nach Bebrütung mit DHEA-STD (2,020). Für die Analyse der Erythrocyten gelten ähnliche Werte. So beträgt der Mittelwert nach Bebrütung mit DHEA 4,623, nach Bebrütung mit DHEA-STD 1,685. Die Mittelwerte der Kontrollpersonen ergeben wie erwartet keine wesentlichen Unterschiede. Die Fraktionen der pot. Psoriatiker liegen mit Werten von 7,376 und 6,642 für Plasma und Erys nach Bebrütung mit DHEA-STD zwischen den Ergebnissen wie sie bei den Psoriatikern und Kontrollpersonen erhalten wurden.

Was nun den Metabolismus des DHEA's im Erythrocyten des Psoriatikers betrifft, so fand sich gemäß Abb.2 und 3 sowie Tab. 5 eine verstärkte Reduktion der 17 - Oxogruppe zur 17 β - Hydroxygruppe und somit des DHEA zum ADIOL. Die Zunahme von ADIOL in den Hämolysaten der Psoriatiker ist, wie neuere Untersuchungen (107) ergaben, auf die gesteigerte Aktivität der 17 α - Hydroxysteroid - oxidereduktase zurückzuführen. Offen bleibt hier allerdings, ob diese Enzymaktivitätssteigerung auf einer vermehrten Synthese des Enzymproteins und / oder auf der überwiegenden Bildung eines aktiven Isoenzymys beruht.

So bedingt beim Psoriatiker die vermehrte Reduktion des DHEA's zu ADIOL - dieses Steroid übt keine hemmende Wirkung auf die G-6-PDH aus - eine weitere Abnahme des intracellulären DHEA-Spiegels und führt damit zu einer Steigerung des PPC.

Der erhöhte ADIOL-Plasmaspiegel bei den Psoriatikern ist als Folge der beschleunigten Umwandlung von DHEA in ADIOL innerhalb der Zelle und dessen Austritt in den Interzellularraum aufzufassen.

Zusammenfassend lassen sich bei der Untersuchung stoffwechselkranker Personen zwei Unterschiede gegenüber den Gesunden aufzeigen:

1. die verminderte Penetration des DHEA durch die Erythrocytenmembran,
2. die vermehrte Reduktion des DHEA zu ADIOL.

Es muß aber betont werden, daß die Untersuchung lediglich Aufschluß über die augenblicklich bestehende biochemische Situation gibt. Es muß wiederholten Untersuchungen gleicher Testgruppen überlassen bleiben, eine gültige Aussage über eine später auftretende Manifestation der Krankheit bei den pot. Psoriatikern zu treffen. Hierbei wäre insbesondere der Einfluß disponierender Faktoren zu analysieren. Durch die vorliegende Untersuchung konnte die Annahme erhärtet werden, daß auch beim pot. Psoriatiker erbbedingte Basisstörungen vorliegen. Von den Psoriatikern und den Erbgesunden unterscheidet er sich durch sein verschiedenes biochemisches Verhalten sowie durch sein klinisches Erscheinungsbild und seine Vorgeschichte. Für alle in dieser Untersuchung berücksichtigten biochemischen Parameter ergab die statistische Analyse zum 1 % Signifikanzniveau eine Zurückweisung der Hypothese, daß die drei zu vergleichenden Personengruppen ein und derselben Grundgesamtheit entstammen.

VI. Zusammenfassung

Bei der Psoriasis handelt es sich wahrscheinlich um eine Stoffwechselerkrankung mit autosomal-dominantem Erbgang und inkompletter Penetration. Daneben wird noch ein genetisch heterogener Vererbungsmodus diskutiert, da mehr als ein mutiertes Allel für ihren Phänotyp verantwortlich ist. In biochemischer Sicht sind vor allem molekular-biologische Veränderungen im Proteinaufbau sowie an den Struktur-, Enzym-, Transport sowie Receptorprotein zu erwarten. Charakteristisch dafür sind 2 nachweisbare Basisstörungen, die unter entsprechenden Bedingungen einen DHEA-Mangel auslösen.

1. Die erbbedingte Änderung der Penetration von DHEA durch die Erythrocytenmembran.
2. Die Verschiebung im endogenen Gleichgewicht 17 - Oxo-steroid / 17 β - Hydroxysteroid durch eine wahrscheinlich ebenfalls erbbedingte erhöhte Aktivität der 17 β - Hydroxysteroid - oxidoreduktase.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun versucht, durch Untersuchungen von Psoriatikerfamilien die Stellung der potentiellen Psoriatiker in biochemischer Sicht zu analysieren.

Hämolysate und Plasma von 6 Psoriatikerfamilien, davon 7 Psoriatiker, 19 potentielle Psoriatiker, 5 erscheinungsfreie Personen (Eingeheiratete) sowie 6 weitere erscheinungsfreie Personen aus dem gleichen Untersuchungsgebiet wurden in vitro mit ^3H -markiertem freien DHEA und DHEA-sulfatid inkubiert. Dabei zeigte sich, daß die Penetration von DHEA und DHEA-STD bei Psoriatikern um ca. 50 % gegenüber den Kontrollpersonen vermindert ist. Zudem ließ sich in den Hämolysaten und Plasma der Psoriatiker nach

Inkubation mit freiem DHEA-STD gegenüber der Inkubation mit freiem DHEA eine vermehrte Reduktion von DHEA zu ADIOL nachweisen. Die Analyse der Werte der potentiellen Psoriatiker zeigten bei allen Versuchen eine Mittelstellung zwischen den Werten der Psoriatiker und den Normalwerten der Kontrollpersonen. In der teststatistischen Analyse konnte für alle betrachteten Parameter die Hypothese der Gleichheit der geprüften Kollektive in ihrem biochemischen Verhalten verworfen werden. Es kann als sicher angenommen werden, daß auch bei den potentiellen Psoriatiker erbbedingte Basisstörungen - wenn auch weniger ausgeprägt als beim Psoriatiker - bestehen.

Inwieweit hier die einleitend erwähnten Umweltfaktoren zur Manifestation der Krankheit eine Rolle spielen, muß weiteren Familienuntersuchungen überlassen bleiben.

VII. Literaturverzeichnis

1. ABELE, D.C., R.L. DOBSON and J.B. GRAHAM: Heredity and psoriasis, study of a large family.
Arch.Dermatol.(Chic.) 88, 38-47 (1963)
2. ANANTHAKRISHNAN, R., L. ECKES and H. WALTER: On the genetics of psoriasis.
Arch.Derm.Forsch. 247, 53 (1973)
3. ASCHNER, B., H.O. CURTH and P. GROSS: Genetic aspects of psoriasis.
Acta Genet. 7, 197-204 (1957)
4. BAULIEU, E.E.: Three sulfate esters of 17-ketosteroids in the plasma of normal subjects and after administration of ACTH.
J.clin.Endocr.Metab. (Springfield) 20, 900-903 (1960)
5. BAULIEU, E.E.: Studies of conjugated 17-ketosteroids in a case of adrenal tumor.
J.clin. Endocr.Metab. (Springfield) 22, 501-510 (1962)
6. BOLTE, E., S. MANUSCO, C. ERIKSON, N. WIKQUIST and E. DICFALUZY: Studies on the aromatization of neutral steroids in pregnant women. I. Aromatisation of C₁₉-steroids by placentas perfused in situ.
Acta endocr. (K'hvn) 45, 535-559 (1964)

7. BORN, W.: The symptom-free skin in psoriasis. Psoriasis. Proceedings of the International Symposium Stanford University, 1971. Edited by E.M. Farber and A.J.Cox. Stanford. Stanford University Press, 1971, p.317
8. BRAUN-FALCO, O. und G. WEBER: Zur Histo- und Biochemie des epidermalen Interzellularraumes unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Arch. klin. exp. Derm. 207, 459-471 (1958)
9. BRAUN-FALCO, O., A. LANGNER und E. CHRISTOPHERS: Über den Einbau von ³⁵S-markiertem Sulfat in die Haut bei Psoriasis vulgaris (in vitro). Arch. klin. exp. Derm. 224, 310-317 (1966)
10. BREUER, H.: Comparative studies on aromatic neutral steroids in man. Acta endocr. 40, 111-122 (1962)
11. BROWNLIE, K.A.: Statistical Theory and Methodology in Science and Engineering. New-York/London/Sidney: Willey & Sons, Inc., 2. Auflage 1965, Chapt. 7
12. COHN, G.L., P.K. BONDY and C. CASTIGLIONE: Studies on pyrogenic steroids. I. Separation, identification, and measurement of unconjugated dehydroepiandrosterone, etiocholanolone, and androsterone in human plasma. J.clin. invest. 40, 400-407 (1961)

13. COMAISH, J.: Epidermal aldolase in psoriasis and normal skin.
Brit. J. Derm. 75, 337-343 (1963)
14. COON, W.M., V.R. WHEATLEY, F. HERRMANN and L. MANDOL: Free fatty acids of the skin surface and barrier zone in normal and abnormal keratinization.
J. invest. Derm. 41, 259-264 (1963)
15. DORFMANN, R.J. and F. UNGAR: Metabolism of steroid hormones.
Academic Press, New York: 1965
16. DOWLING, G.B. and P.F.D. NAYLOR: The source of free amino acids in keratin scrapings.
Brit. J. Derm. 72, 57-61 (1960)
17. FARBER, E.M. and A.J. COX (ed.): Psoriasis. Proceedings of the International Symposium Stanford University, 1971.
Stanford: Stanford University Press 1971
18. GERSTEIN, W.: The phospholipids of normal and psoriatic skin.
J. invest. Derm. 40, 105-109 (1963)
19. GRAYSON, L.D. and H.M. SHAIR: Psoriatic family tree.
Arch.Dermatol. (Chic.) 79, 661-664 (1959)
20. GRÜNEBERG, TH.: Erythro-squamöse Dermatosen.
I. Psoriasis vulgaris. In: Dermatologie und Venerologie hrsg. von GOTTRON, H.A. und W. SCHÖNFELD.
Bd.II, 1. S.472 ff., Stuttgart 1958

21. GRÜNEBERG, TH. und A. SZAKALL: Über das Verhalten der Pentosen und polarographisch reduzierbarer Substanzen in der verhornten Epidermis bei normaler und pathologischer Verhornung (Psoriasis vulgaris). Arch. klin. exp. Derm. 208, 402-409 (1959)
22. HALPRIN, K.M. and A. OHKAWARA: Carbohydrate metabolism in psoriasis: an enzymatic study. J. invest. Derm. 46, 51-69 (1966)
23. HAMMAR, H., N. THYRESSON and S.E. BROLIN: Enzyme activities in the germinal layer of normal and psoriatic human skin. Acta dermat.-venereol. (Stockh.) 48, 175-180 (1968)
24. HASEGAWA, J.: The root of psoriasis. 85 th Ann. Meet. Dermatological Association, Boca Raton. Florida 1965
25. HEBRA, F.v.: Lehrbuch der Hautkrankheiten, Bd. 1, Erlangen 1872
26. HERDENSTAM, C.G.: On the in vitro metabolism of labelled glucose in normal and psoriatic skin slices. Acta dermat.-venereol. (Stockh.) 42, Suppl. 47 (1962)
27. HODGSON, C.: Nucleic acids and their decomposition products in normal and pathological horny layer. J. invest. Derm. 39, 69-78 (1962)

28. HOEDE, N.: Umwelt und Erbllichkeit bei der Entstehung der Schuppenflechte.
Würzb. Abh. Med. 27, 211-254 (1931)
29. HOEDE, N.: Umwelt und Erbllichkeit der Psoriasis.
Hautarzt 8, 433-438 (1957)
30. HOEDE, N., B. MORSCHES u. H. HOLZMANN: Psoriasis - eine Allgemeinerkrankung.
Internist, 15, 186, 1974
31. HOFFMANN, G., B. MORSCHES, U. DÖHLER, H. HOLZMANN und G.W. OERTEL: Steroide und Haut.
VIII. In vitro Versuche mit 7α - ^3H -Dehydroepiandrosteron und seinen Sulfo-
konjugaten an intakten Erythrocyten
bei Psoriasis vulgaris.
Arch. dermat. Forsch. 243, 18-30 (1972)
32. HOLZMANN, H.: Biochemische Erythrocyten-Befunde bei der Psoriasis vulgaris.
Arch. klin. exp. Derm. 225, 231-258
(1966)
33. HOLZMANN, H., N. HOEDE und B. MORSCHES: Ätiopathogenese der Psoriasis-Krankheit.
Med. Welt 24, 429-434 (1973)
34. HOLZMANN, H.: Kohlehydratstoffwechsel bei Psoriasis vulgaris.
Referat auf der Internationalen
Klausurtagung in Titisee am 24. und
25. Oktober 1969, Med. Welt 451-466
(1970)

35. HOLZMANN, H., R. KRAPP, B. MORSCHES, G. HOFFMANN und G.W. OERTEL: Zur Therapie mit Dehydroepiandrosteron-Sulfat.
Ärztl. Forsch. 25, 345-353 (1971)
36. HOLZMANN, H., B. MORSCHES, R. GEBHARDT, G. HOFFMANN, P. MENZEL und G.W. OERTEL: Untersuchungen zum Dehydroepiandrosteron-Gehalt im Plasma von Psoriatikern.
Z. Haut-Geschl.Kr. 45, 579-590 (1970)
37. HOLZMANN, H., B. MORSCHES, R. KRAPP, G. HOFFMANN und G.W. OERTEL: Zur Therapie der Psoriasis mit Dehydroepiandrosteron-Oenanthat.
Z. Haut.-u. Geschl.Kr. 47, 99-110 (1972)
38. HOLZMANN, H., R. KRAPP, N. HOEDE and B. MORSCHES: Exogenic and Endogenous Provocation of the Psoriasis-A Contribution to the Koebner Phenomenon.
Arch. Derm. Forsch., 249, 1-12 (1974)
39. HOLZMANN, H., B. MORSCHES und G.W. OERTEL: Zur Geschlechtsabhängigkeit der Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase-Aktivität in menschlichen Erythrocyten.
Klin. Wschr. 48, 953-954 (1970)
40. INGRAM, I.T.: The significance and management of psoriasis.
Brit. med. J. 2, 823-828 (1954)

41. KALKOFF, K.W.: Neue Erkenntnisse zum Wesen der Psoriasis vulgaris. In: Fortschr.prakt. Derm. u. Venereol. S. 110-122
Berlin, Heidelberg, New York 1965
42. KIMBERLING, W. and R.L. DOBSON: The inheritance of psoriasis.
J.Invest. Dermatol. 60, 538-540 (1973)
43. KLAUBERT, E.: Über Manifestationsfaktoren der Psoriasis vulgaris.
Inauguraldissertation, Mainz 1971
44. Knapstein, P., W. RINDT, F. Wendlberger und G.W. Oertel:
Plasmahalbwertszeit, Exkretion und direkter Metabolismus von 7α - ^3H -Androst-enolon- ^{14}C -glucuronid beim Menschen.
Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 348, 93-99 (1967)
45. Knapstein, P., F. Wendlberger and G.W. Oertel:
Enterohepatic circulation of 7α - ^3H -dehydroepiandrosterone- ^{14}C -glucuroniside and free 7α - ^3H -dehydroepiandrosterone in the human.
Experientia, Basel 23, 480 (1967)
46. Knapstein, P., F. Wendlberger und G.W. Oertel:
 C_{19} -Steroid-glucuroniside in menschlichem Plasma nach i.v. Injektion von freiem 7α - ^3H -Dehydroepiandrosteron.
Europ. J. Biochem. 2, 384-389 (1967)

47. KREBS, A., K. SELLEI und H. SCHALTEGGER: Disc-elektrophoretische Untersuchungen der wasserlöslichen und strukturellen Proteine in normaler und psoriatischer Epidermis. *Dermatologica* 138, 129-143 (1968)
48. KUZNITZKY, M.: Ätiologie und Pathogenese der Psoriasis. *Arch. f. Derm.* 38, 405-460 (1897)
49. LOMHOLDT, G.: Psoriasis: Prevalence, spontaneous course, and genetics. Copenhagen: G. E. C. GAD (1963)
50. MAC DONALD, P.C., A. CHAPDELAIN, O. GONZALES, E. GURPIDE, R. VANDE WIELE and S. LIEBERMANN: Studies on the secretion and interconversion of the androgens. III. Results obtained after the injection of several radioactive C₁₉-steroids, singly or as mixtures. *J. clin. endocr. Springfield* 25, 1557-1568 (1965)
51. MAC KERNS, K.W. and E. KALEITH: Inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase by hormones. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2, 344-348 (1960)
52. MALINA, L.: Enzymatische Untersuchungen des Glycid-Metabolismus bei der Schuppenflechte (tschechisch). *Cs. Derm.* 36, 387-395 (1961)
53. MARKS, P.A. and J. BANKS: Inhibition of mammalian glucose-6-phosphat dehydrogenase by steroids. *Proc. nat. acad. Sci. (Wash.)* 46, 442-452 (1960)

54. MARKS, P.A., A. SZEINBERG and J. BANKS: Erythrocyte glucose-6-phosphat dehydrogenase of normal and mutant human subjects. J. biol. Chem. 236, 10-17 (1961)
55. MENZEL, E., P. MENZEL und G.W. OERTEL: Hemmung der Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase in menschlichem Hirngewebe. VI. Einwirkung von Androstenolon und seinen Konjugaten auf die Aktivität der Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase. Z. physiol. Chem. 351, 759-760 (1970)
56. MENZEL, P., M. GOBBERT and G.W. OERTEL: Effects of dehydroepiandrosterone and its conjugates upon the activity of glucose-6-phosphat dehydrogenase. V. Inhibition of glucose-6-phosphat dehydrogenase in human placenta. Hormone Metab. Res. 2, 225-227 (1970)
57. MENZEL, P. and G.W. OERTEL: Inhibition of testicular glucose-6-phosphat dehydrogenase by dehydroepiandrosterone and its conjugates. Clin. chem. Acta 29, 195-196 (1970)
58. MORATO, T., A.E. LEMUS and C. GUAL: Efficiency of dehydroepiandrosterone sulfate as an estrogen precursor (1). Steroids Suppl. 1, 59-74 (1965)
59. MORSCHES, B., H. HOLZMANN, G. HOFFMANN und G.W. OERTEL: Neuere Befunde zum Steroidstoffwechsel bei Psoriasis vulgaris. Vortrag gehalten auf der 29. Tagung der DDG vom 29.9.-2.10.1971. Arch. Derm. Forsch. 244, 556-558 (1972)

60. MORSCHES, B., G. HOFFMANN-TREFFL, G. HOFFMANN, G.W. OERTEL und H. HOLZMANN: Zur Aktivität der 17 β -Hydroxysteroidoxidereduktase in Erythrocyten von Psoriatikern. (in Druck)
61. MORSCHES, B., J. FRÄNZ, N. HOEDE, H. HOLZMANN and G.W. OERTEL: Psoriasis: Etiology and pathogenesis of psoriasis. (in Druck)
62. NOBL, G.: Psoriasis.
In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten hrsg. von J. JADASSOHN.
Bd. VII/1, S. 180-288, Berlin 1928
63. OERTEL, G.W.: Über Steroid-Konjugate im Plasma.
I. Isolierung von phosphat-, sulfat- und lipoidhaltigen 17-Ketosteroiden aus menschlichem Blutplasma.
Biochem. Z. 334, 431-440 (1961)
64. OERTEL, G.W.: Über Steroid-Konjugate im Plasma.
II. Synthese von Sulfatidyl-dehydroepiandrosteron.
Naturwissenschaften. 48, 621 (1961)
65. OERTEL, G.W.: Über Steroid-Konjugate im Plasma.
X. Biosynthese eines lipophilen Dehydroepiandrosteron-Konjugates.
Biochem. Z. 339, 125-134 (1963)
66. OERTEL, G.W.: Über Steroid-Konjugate im Plasma.
XII. Plasmaspiegel verschiedener Steroidkonjugate in Nebennierenvenen-, Lebervenen- und Femoralvenenblut.
Hoppe Seylers Z. phys.Chem. 336, 236-247 (1964)

67. OERTEL, G.W.: Über Steroid-Konjugate im Plasma. XVII. Isolierung und Charakterisation lipophiler Steroid-Konjugate aus Nebennierenrindengewebe, Plasma und Liquor. Hoppe Seyler's Z. phys. Chem. 343, 276-281 (1966)
68. OERTEL, G.W.: Dehydroepiandrosteron in biochemischer und klinischer Sicht. Arzneimittel Forsch. Aulendorf 21, 543-545 (1971)
69. OERTEL, G.W. und K. GROOT: Über Steroid-Konjugate im Plasma. XIII. Isolierung, Eigenschaften und Zusammensetzung eines biosynthetischen, lipophilen Dehydroepiandrosteron-Konjugates. Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 341, 1-9 (1965)
70. OERTEL, G.W., K. GROOT und P. BRÜHL: Über Steroid-Konjugate im Plasma. XIV. Zur Bindung von sulfonkonjugierten Steroiden an Plasmaproteine. Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 341, 10-21 (1965)
71. OERTEL, G.W., K. GROOT and D. WENZEL: On lipophile steroid conjugates. II. In vivo biogenesis of estrogens from biosynthetic dehydroepiandrosterone sulfatide. Acta endocrin. 49, 533-540 (1965)

72. OERTEL, G.W., G. HOFFMANN, B. MORSCHES und H. HOLZMANN:
Steroide und Haut. IX. Zum Stoffwechsel
von 7α - ^3H -Dehydroepiandrosteron-Sulfat
bei Psoriasis vulgaris.
Sterologica 2, 175-182 (1972)
73. OERTEL, G.W., P. KNAPSTEIN und L. TREIBER: Über Steroid-
Konjugate im Plasma. XIX. Direkter und
indirekter Metabolismus von i.v. verab-
reichtem ^3H - und ^{35}S -markiertem Androsteron-
sulfat.
Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 345,
221-235 (1966)
74. OERTEL, G.W., P. MENZEL and D. BAUKE: Effects of
dehydroepiandrosterone and its conjugates
upon the activity of glucose-6-phosphat
dehydrogenase, II.
Clin. Chem. Acta 27, 197-201 (1970)
75. OERTEL, G.W., P. MENZEL, G. HOFFMANN, H. HOLZMANN,
B. MORSCHES und R. GEBHARDT: Steroide
und Haut. V. Dehydroepiandrosteron im
Plasma und Glucose-6-Phosphat-Dehydro-
genase-Aktivität in Erythrocyten von
Psoriatikern vor und nach Gabe von
Dehydroepiandrosteron-Sulfat.
Z. klin. Chem. und klin. Biochem. 1,
28-30 (1971)
76. PENZES, L., P. MENZEL and G.W. OERTEL: Thin-layer
chromatography of C_{19} -steroid 2,4-
dinitrophenylhydrazones on polyamid.
J. chromatogr. 44, 189-190 (1969)

77. NEUMANN, E., I. BELŠAN and B. BLAŽKOVÁ: Lactic dehydrogenase and succinic dehydrogenase in psoriasis.
Brit. J. Derm. 79, 160-163 (1967)
78. RASSNER, G.: Aktivitätsmuster von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in normaler menschlicher Epidermis und bei Psoriasis vulgaris.
Arch. klin. exp. Derm. 226, 111-120 (1966)
79. RASSNER, G.: Die Acanthose.
Hautarzt 20, 197-204 (1969)
80. RASSNER, G. und O. BRAUN-FALCO: Glycolyse und Pentosephosphat-Cyclus in der Epidermis bei Psoriasis vulgaris.
Naturwiss. 52, 592 (1965)
81. ROE, D.A.: Untersuchungen der epidermalen Glykoproteine und Mucopolysaccharide bei Psoriasis.
Derm. Wschr. 139, 321-324 (1959)
82. ROMANUS, T.: Psoriasis from a prognostic and hereditary point of view.
Acta derm.-venereolog. (Stockh.) 26, Suppl. (1945)
83. SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden.
Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag, 1968, 302-306

84. SCHWARZ, E.: Freie Aminosäuren und Harnstoff in psoriatischen und normalen Verhornungsprodukten.
Arch. klin. exp. dermat. 225, 299-305 (1966)
85. SCHUSTER, S.: Research into Psoriasis - the last decade.
Brit. Med. J. 3, 236-239 (1971)
86. SIITERI, P.K. and P.C. MAC DONALD: Estrogen formation in human pregnancy.
J. clin. endocr. 26, 751-761 (1966)
87. SIMON, A.: zit. n.: E. WUTZDORF: Beiträge zur Ätiologie der Psoriasis vulgaris.
Arch. f. Derm. 8, 329-349 (1876)
88. SONKÁ, J., I. GREGOROVÁ, M. JIRÁNEK, F. KÖLBEL und Z. MATYS: Defekt des DHEA - Ein neues Syndrom?
Endokrinologie 47, 152-161 (1965)
89. SÖNNICHSEN, N., U.F. HAUSTEIN, K. KLUGE und H. WIEFFERT: Gegenwärtige Kenntnisse der Pathologie der Psoriasis vulgaris als Grundlage einer wissenschaftlich begründeten Therapie.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 1970: 1245-1248
und 1970: 1293-1300
90. STEIGLEDER, G.K.: Morphologische und histochemische Befunde in pathologischer Hornschicht, insbesondere bei Parakeratose.
Arch.klin.exp.Derm. 207, 209-229 (1958)

91. STEIGLEDER, G.K., S. RUST und H. KOCH: Über die Verdaubarkeit der Desoxyribonucleinsäure der Kerne durch Desoxyribonuclease in psoriatisch veränderter Epidermis.
Arch. klin. exp. Derm. 221, 203-206 (1965)
92. STEINBERG, A.G., S.U. BECKER, T.B. FITZPATRICK and R.R. KIERLAND: A genetic and statistical study of psoriasis.
Amer. J. hum. Genet. 3, 267-279 (1951)
93. TIEDEMANN, G.: Symptomatologie und Ätiologie der Psoriasis arthropatica im Blickpunkt der Vererbung und Umweltbeeinflussung. Z. menschl. Vererb.- und Konstit.-Lehre 30, 248-292 (1952)
94. TREIBER, L. und G.W. OERTEL: Bestimmung von Ketosteroiden mittels der 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reaktion.
13. Symp. Dtsch. Ges. Endokr. 13, 287-290 (1967)
95. TREIBER, L. und G.W. OERTEL: Zur Bestimmung von Ketosteroiden mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. I. Beschreibung der Methode.
Z. klin. Chem. und klin. Biochem. 5, 83-86 (1967)
96. TREIBER, L., R. RINDT und G.W. OERTEL: Zur Bestimmung von Ketosteroiden mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. II. Anwendung der Methode bei Plasmaanalysen.
Z. klin. Chem. und klin. Biochem. 5, 102-106 (1967)

97. VOGEL, F.: Formale Genetik des Menschen. Bedingungen und Grenzen der Erbgangsanalyse. Multifaktorielle Vererbung. In: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik. S. 146-148, Berlin, Göttingen, Heidelberg: 1961
98. VOGEL, F. und H. DORN: Psoriasis vulgaris. In: P.E. BECKER: Handb. d. Humangenetik IV. S. 409-417, Stuttgart, 1964
99. VONKENNEL, J. und M. ZINGSHEIM: Psoriasis vulgaris. In: J. JADASSOHN: Handb. d. H. und Geschl.-Kr. Ergw. III/1, S. 836-877, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1963
100. WARD, J.H. and F.E. STEPHENS: Incidence of psoriasis in a Utah kindred
Arch Dermatol. 84, 589-592 (1961)
101. WATSON, W., H.M. CANN, F.M. FARBER and M.L. NALL: The genetics of psoriasis. Psoriasis. Proceedings of the International Symposium Stanford University, 1971. Edited by E.M. FARBER and A.J. Cox. Stanford, Stanford University Press, 1971, p. 15
102. WEBER, G.: Erythro-squamöse Dermatosen. Psoriasis vulgaris. In: Haut- und Geschlechtskrankheiten hrsg. von BODE, H.G. und G.W. KORTING, Bd. I., 10. Aufl., S. 79-86, Stuttgart: 1970

103. WEBER, G. und O. BRAUN-FALCO: Über das Vorkommen eines sauren Glycoproteids in Psoriasis-schuppen.
Derm. Wschr. 138, 789-793 (1958)
104. WEIRICH, E.G.: Die externe Therapie der Psoriasis.
Therapiewoche 21, 963-979 (1971)
105. WOTIZ, H.H., J.W. DAVIS, H.H. LEMON und M. GUT:
Studies in steroid metabolism. V.
The conversion of testosterone-4-14 C
to estrogens by human ovarian tissue.
J. biol. Chem. 222, 487-495 (1956)

Herrn Professor Dr. med. Volker Friedberg, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Mainz, bin ich für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik und die Unterstützung mit Sacramitteln zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. rer.nat. Georg W. Oertel, Abteilungsvorsteher der Abteilung für experimentelle Endokrinologie Mainz, danke ich recht herzlich für die Überlassung des Themas sowie die wertvollen Ratschläge zu dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. Hans Holzmann, Oberarzt der Universitäts-Hautklinik Mainz, und Herrn Professor Dr. rer.nat. Bernhard Morsches, Oberarzt der Universitäts-Hautklinik Mainz, sei für die Anregung bei der Durchführung des methodischen Teils gedankt.

Herrn Dr. med. Gerald Hoffmann danke ich recht herzlich für die Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Herrn Dipl.Psychologen Stephan Wellek, wiss. Assistent am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation Mainz, danke ich vielmals für die Beratung bei der Erstellung des statistischen Teils dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 11. November 1941 wurde ich, Peter Schwarz, in Grünstadt/Pfalz, als Sohn des praktischen Arztes Dr.med. Schwarz und seiner Ehefrau, Charlotte, geb. Grohe, geboren.

Von 1947 bis 1952 besuchte ich in Grünstadt die Volksschule. Danach trat ich in das Neusprachliche Realgymnasium in Grünstadt über. Später besuchte ich das Neusprachliche Gymnasium in Bad Dürkheim und legte dort 1962 mein Abitur ab. Noch im gleichen Jahr wurde ich für 18 Monate zur Bundeswehr eingezogen.

Im Wintersemester 1963 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz mit dem Medizinstudium. Hier bestand ich 1964 das Vorphysikum, 1967 das Physikum und im Juli 1971 das Staatsexamen. Anschließend arbeitete ich als Medizinalassistent auf der Inneren Abteilung des Sanatoriums Sonnenwende in Bad Dürkheim/Pfalz. Seit Mai 1972 bin ich am evangelischen Krankenhaus der Inneren Mission in Bad Dürkheim tätig. Am 30. November 1972 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

